

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Akihiro KISHISHITA et al

SERIAL NO: 09/708,006

FILED: November 8, 2000

FOR: NOVEL ASPARTAME DERIVATIVE CRYSTAL AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
WASHINGTON, D.C. 20231



SIR:

- ☒ Full benefit of the filing date of International PCT Application Number PCT/JP99/02199, filed April 26, 1999, is claimed pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §120**.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number , filed , is claimed pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §119(e)**.
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of **35 U.S.C. §119**, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
JAPAN	10 125991	MAY/8/1998
JAPAN	10 207605	JULY/23/1998

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☒ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number .
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and
(B) Application Serial No.(s)
 - ☐ are submitted herewith
 - ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Norman F. Oblon".

Norman F. Oblon
Registration No. 24,618

Malcolm J. MacDonald, Ph.D.
Registration No. 40,250



22850

Tel. (703) 413-3000
Fax. (703) 413-2220

3-460/17 41.

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1 9 9 8 年 7 月 2 3 日

出 願 番 号
Application Number:

平成 1 0 年 特 許 願 第 2 0 7 6 0 5 号

出 願 人
Applicant (s):

味の素株式会社

2 0 0 0 年 9 月 1 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造

出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 0 - 3 0 7 0 5 4 9

【書類名】 特許願

【整理番号】 MC43733

【提出日】 平成10年 7月23日

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿

【発明の名称】 新規アスパルテーム誘導体結晶及びその製造法

【請求項の数】 3

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社中央研究所内

【氏名】 岸下 明弘

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社中央研究所内

【氏名】 長嶋 一孝

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社中央研究所内

【氏名】 石田 寛敏

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1-1 味の素株式会社中央研究所内

【氏名】 永井 武

【特許出願人】

【識別番号】 000000066

【氏名又は名称】 味の素株式会社

【代理人】

【識別番号】 100064687

【弁理士】

【氏名又は名称】 霜越 正夫

【電話番号】 03-5205-2384

【選任した代理人】

【識別番号】 100102668

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐伯 憲生

【電話番号】 03-5205-2521

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成10年特許願第125991号

【出願日】 平成10年 5月 8日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 049401

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規アスパルテーム誘導体結晶及びその製造法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも 7.1° 、 19.8° 、 17.3° 及び 17.7° の回折角度（ 2θ 、CuK α 線）において回折X線の特有のピークを示すことを特徴とするN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの新規結晶。

【請求項2】 少なくとも 6.0° 、 24.8° 、 8.2° 及び 16.5° の回折角度（ 2θ 、CuK α 線）において回折X線の特有のピークを示すN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを水分含量が3重量%未満になるまで乾燥することを特徴とする請求項1に記載の新規結晶の製造方法。

【請求項3】 粒径が $100\sim 1400\mu\text{m}$ の範囲にあることを特徴とする請求項1に記載のN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの新規結晶の顆粒。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、高甘味度甘味物質N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの、溶解性に優れる新規な結晶及びその製造方法並びに溶解性に優れる前記結晶の顆粒に関する。因みに、L- α -アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルは、周知の通り、既に商業化の確立されたアミノ酸系高甘味度甘味料の一種でAPMまたはアスパルテーム(Aspartame)と略称されている。従って、本発明に係わる前記甘味物質は、APMまたはアスパルテームの誘導体と考えることができ、そこで以下、これを、N-(3,3-ジメチルブチル)-APMと略記する。また、この甘味物質は、文献によってはNM(ネオテーム Neotame)と略称されていることもある。

【0002】

【従来の技術】

この化合物（N-（3，3-ジメチルブチル）-APM）は、甘味効力が、重量比でアスパルテームの少なくとも50倍であり、シュクロース（食卓砂糖）の約10，000倍であるため、非常に強力な甘味剤を構成することができる。

【0003】

甘味剤は、主として、食品中に使用して人によって消費されることを目的とするものであるので、不純物や分解物を事実上含まない高純度のものを得ることができるような方法によって調製されなければならない。更に、このような方法は、工業規模で使用可能とするために、再現性があり比較的低いコストであるように確立されていなければならない。

【0004】

既に知られているN-（3，3-ジメチルブチル）-APMの結晶構造は、W095/30689にIRスペクトルデータとして記載されている。また、本発明者等は、この結晶は、単結晶構造解析の結果、1水和物であり、粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度（2θ、CuKα線）において回折X線の特有のピークを示すことを確認した。そして、本発明者等は、便宜上この結晶をA型結晶と称することにした。

【0005】

しかしながら、上記のA型結晶は、水に対する溶解速度が遅く、製品品質の面から商業上、工業上問題となっていた。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

前項記載の従来技術の背景下に、本発明の課題は、溶解性の改善された、高甘味度甘味料であるN-（3，3-ジメチルブチル）-APMの新規な結晶及びその製造方法並びに溶解性の更に改善された前記結晶の顆粒を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、乾燥しているA型結晶の水分含量は、通常、3～6重量%（結晶水を含む）であるが、このA型結晶を更に乾燥し、水分含量を3%未満とすることにより、結晶水が脱離した溶解性の改善されたN-（3，3-ジメチルブチル）-APMの新規な結晶が得られること、またこの新規な結晶は顆粒の形態にすることにより溶解性が更に改善されることを見だし、このような知見に基づいて本発明を完成するに至った。因みに、この新規な結晶は、C型結晶と称することにした。

【0008】

すなわち、本発明は、CuK α 線を用いる粉末X線回折法で測定した場合に、A型結晶とは異なる回折角度において、即ち、少なくとも7.1°、19.8°、17.3°及び17.7°の回折角度（2 θ ）において回折X線の特有のピークを示すことを特徴とするN-（3，3-ジメチルブチル）-APMの新規な結晶（C型結晶）並びにそのような結晶の製造法並びに前記新規な結晶の顆粒に関するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明のC型結晶は、先に説明したように、例えば、A型結晶を水分含量が3重量%未満となるまで乾燥することにより得ることができる。

【0010】

N-（3，3-ジメチルブチル）-APMの製造方法は各種の合成法など種々のものが知られているが、本発明の結晶はN-（3，3-ジメチルブチル）-APMそのものの製造方法に依らずに得られることは言うまでもない。

【0011】

A型結晶を乾燥して本発明のC型結晶を得るための乾燥装置には、特別の制限はなく、通気乾燥機、流動乾燥機、真空乾燥器、スプレードライヤー、ミクロンドライヤー等を広く用いることができるが、好ましくは真空乾燥器である。

【0012】

N-（3，3-ジメチルブチル）-APMの本発明者による新規な結晶であるC型結晶の顆粒の製造にも特別の制限はなく、従来この分野で採用されている公

知の顆粒化方法に適宜準じて行うことができる。例えば、乾式造粒法によることもできるし、湿式造粒法によることもできる。具体的には、顆粒の製造法は、混合造粒、圧扁造粒、押出造粒、流動造粒、転動造粒、解砕造粒、スプレーコーティング、タブレッティング、その他のいずれの方法によってもよいが、熱負荷が少なく、また、製造プロセス等の複雑さを避けるためには、圧扁造粒等の乾式造粒法によることが、工業上有利である。

【0013】

本発明のN-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの顆粒には、用途によっては、使い勝手を良くする目的であるいは甘味質改善の目的で、本発明による改善された溶解性を損なわない範囲で、従来の高甘味度甘味料組成物の場合と同じように、糖アルコール類、オリゴ糖類、食物繊維などの希釈剤や賦形剤、あるいはまた他の例えば、アリテーム、サッカリンなどの高甘味度合成甘味料を配合することができる。この場合の希釈剤や賦形剤には、スクロース、ブドウ糖などの低甘味度甘味料も含まれる。

【0014】

所定の粒径範囲の顆粒は、上のようにして製造された顆粒を篩分に付するなど、これまた従来公知の方法に適宜よることができる。

【0015】

N-(3, 3-ジメチルブチル)-APMは、原末よりも例えば粒径100～1400 μ m、好ましくは100～500 μ mの範囲の顆粒にすることにより溶解性が一段と改善されることは、例えば後掲検査例2から明らかである。粒径が上記範囲より小さいとダマ化抑制が弱くなり、一方上記範囲を超えると比表面積が小さくなり、ともに溶解性改善効果が低下する。

【0016】

【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【0017】

参考例1：N-(3, 3-ジメチルブチル)-APMの調製

ガス状の水素を液体層へ極めて良好に移行することが確実にできるような攪拌

羽根を装備した反応器の中へ、攪拌しながら連続的に以下のものを投入した。即ち、イオン交換水700ml、酢酸4.21ml、10%パラジウム炭素20g、メタノール1,300ml、アスパルテーム56g、および3,3-ジメチルブチルアルデヒド25mlである。

【0018】

反応器を窒素ガス気流で充填した後、反応混合物を流速200ml/分で室温において水素化した。反応の進行を、反応混合物をサンプリングし、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で生成物を分析することによりモニターした。6時間の水素化反応の後、この反応を窒素ガス気流で反応器を満たし、触媒を微細孔フィルター（0.45 μ m）で濾過することにより停止した。

【0019】

得られた濾過液（1,494g）を分析した結果、収率は81%であった。続いてこの濾過液を281gまで濃縮し、メタノールを除去し、10℃で一晩攪拌しながら結晶を析出させた。最終的に、87gのN-（3,3-ジメチルブチル）-APM白色湿結晶（収率77%）を、高純度（99%以上、HPLC）で得た。

【0020】

参考例2：A型結晶の製造

参考例1において調製したN-（3,3-ジメチルブチル）-APMの一部を使用して、N-（3,3-ジメチルブチル）-APMの濃度が3重量%となるようにN-（3,3-ジメチルブチル）-APM水溶液100gを調製した（60℃で溶解）。次に、これを60℃から30℃まで5分間かけて攪拌しながら冷却した。液温が30℃に到達したところで白色結晶が起晶を開始した。液温を30℃に保持し、一晩熟成させた後に結晶を濾取した。

【0021】

（a）上記で得られた湿結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。得られた粉末X線回折図を図1に示す。

【0022】

図から明らかなごとく、この湿結晶は少なくとも6.0°、24.8°、8.

2° 及び 16.5° に特徴的な回折ピークを示し、A型結晶であった。

【0023】

また、(b) この湿結晶を50℃に設定された真空乾燥器内に設置し、水分含量が5重量%になるまで乾燥を行った。このようにして得られた乾燥結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で測定した結果、やはりA型結晶であった。

【0024】

更に、IRスペクトル(KBr)測定の結果、WO95/30689に記載の値と一致した。

【0025】

実施例1：C型結晶の製造

上述の水分含量が5重量%の乾燥A型結晶を真空乾燥器で、継続して水分含量が0.8重量%となるまで乾燥した。乾燥結晶(原末)の平均粒径は約50 μ mであった。

【0026】

この乾燥結晶をCuK α 線を用い、粉末X線回折法で回折X線を測定した。得られた粉末X線回折図を図2に示す。

【0027】

図から明らかなごとく、乾燥結晶は少なくとも7.1°、19.8°、17.3° 及び 17.7° において特徴的な回折ピークを示した。先に言及したように、この結晶は、C型結晶である。

【0028】

検査例1：乾燥結晶の溶解速度測定

A型結晶(参考例2の(b))及びC型結晶(実施例1)の溶解速度を、以下に示す方法で測定した。すなわち、各結晶約300mgを内径8mm ϕ 、深さ12mmの打錠ウスに入れ、井内盛栄堂製「ハイプレッシャージャッキJ-1型」を用いて300kg/cm²Gで打錠し、溶解速度測定用試料を調製した。溶解速度測定は、富山産業株式会社製「DISSOLUTION TESTER (NTR-6100)」を使用し、打錠面のみが露出した打錠ウスを20℃に保たれた300mlのイオン交換水に投入し、攪拌回転数を200rpmとして固有溶

解速度を測定した。

【0029】

その結果、A型結晶は30分で17mg、60分で34mg、そして120分で69mgが溶出したのに対し、C型結晶は30分で25mg、60分で42mg、そして120分で86mgも溶出した。

【0030】

以上から明らかなように、本発明のC型結晶は、A型結晶に比べ、溶解性が著しく改善された有用な結晶であることが判明した。

【0031】

実施例2：C型結晶の顆粒の製造

実施例1におけると同様にして得られたC型結晶（原末、平均粒径約 $50\mu\text{m}$ ）を1回に約300mgずつ内径8mm ϕ 、深さ12mmの打錠ウスに入れ、井内盛栄堂製「ハイプレッシャージャッキJ-1型」を用いて300kg/cm²Gで打錠による乾式圧縮成型をし、解砕後篩分して所定の粒径範囲（100～500 μm 及び500～1400 μm ）の顆粒画分を分画した。

【0032】

検査例2：C型結晶（原末）とその顆粒の溶解速度測定

1L溶出試験機（日本薬局方、パドル法、100rpm）により、水900ml（20℃）を使用し、これにサンプル0.5gを投入して溶解時間の測定を行った（終点は目視確認）。

【0033】

すなわち、前記実施例1で得られたC型結晶（原末、平均粒径約 $50\mu\text{m}$ ）および上記実施例2で得られたC型結晶の顆粒（粒径100～500 μm 及び500～1400 μm ）のそれぞれについて、上記方法による溶解時間の測定を行った。

【0034】

結果は、原末の溶解時間は55分であったのに対し、顆粒の溶解時間は粒径100～500 μm で16分、粒径500～1400 μm で37分に過ぎなかった。

【0035】

上記検査例 1 および 2 の結果より、高甘味度合成甘味料である N-（3，3-ジメチルブチル）-APM は、A 型結晶を乾燥して C 型結晶に変換することにより溶解性が改善され、また C 型結晶は顆粒化することにより溶解性が更に改善されることが分かる。

【0036】

【発明の効果】

高甘味度甘味料である N-（3，3-ジメチルブチル）-APM の結晶の製造において、N-（3，3-ジメチルブチル）-APM の新規な結晶の発見により、またそれを顆粒とすることにより製品品質を著しく向上せしめることができた。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

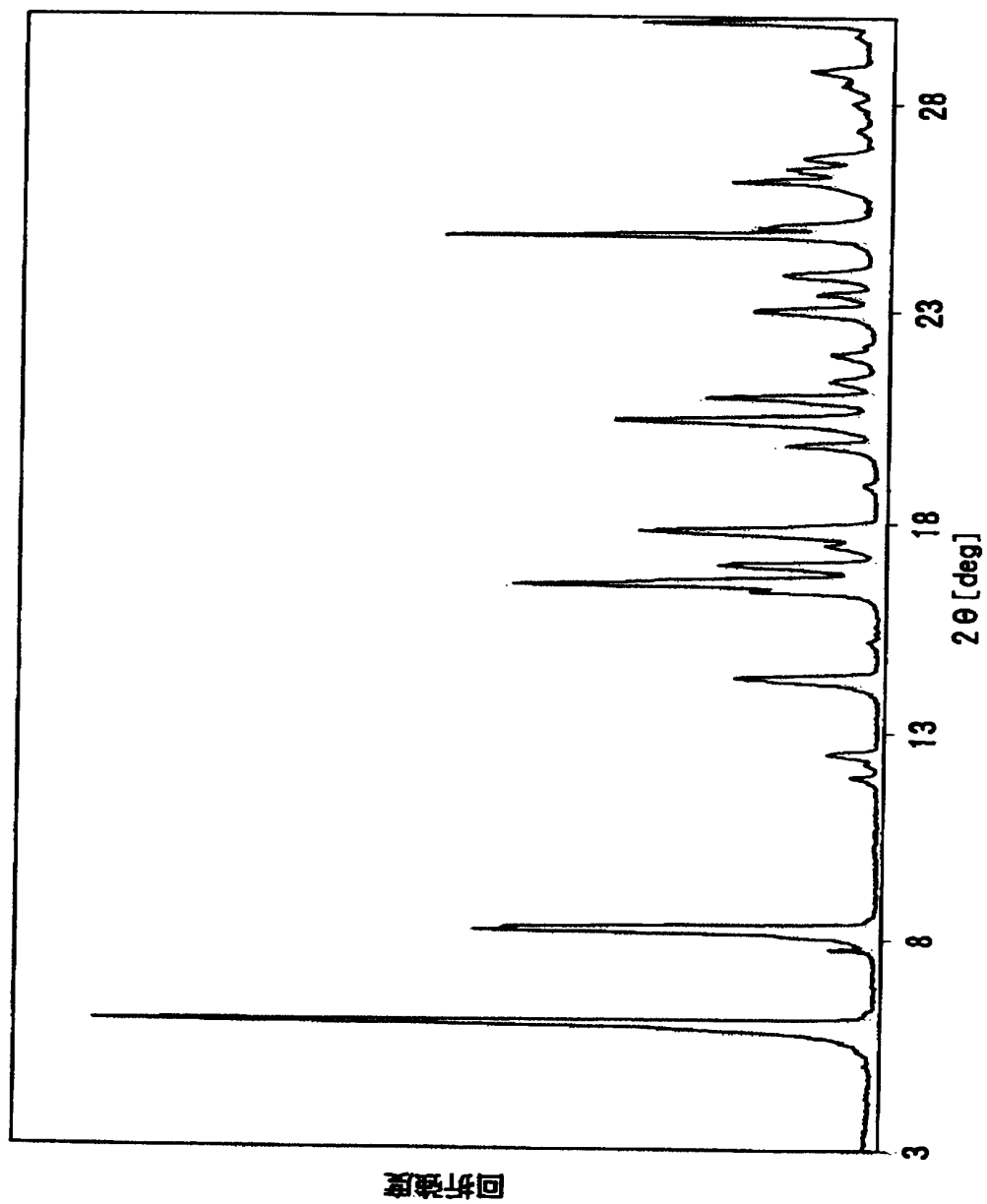
A 型結晶の粉末 X 線回折図である。

【図 2】

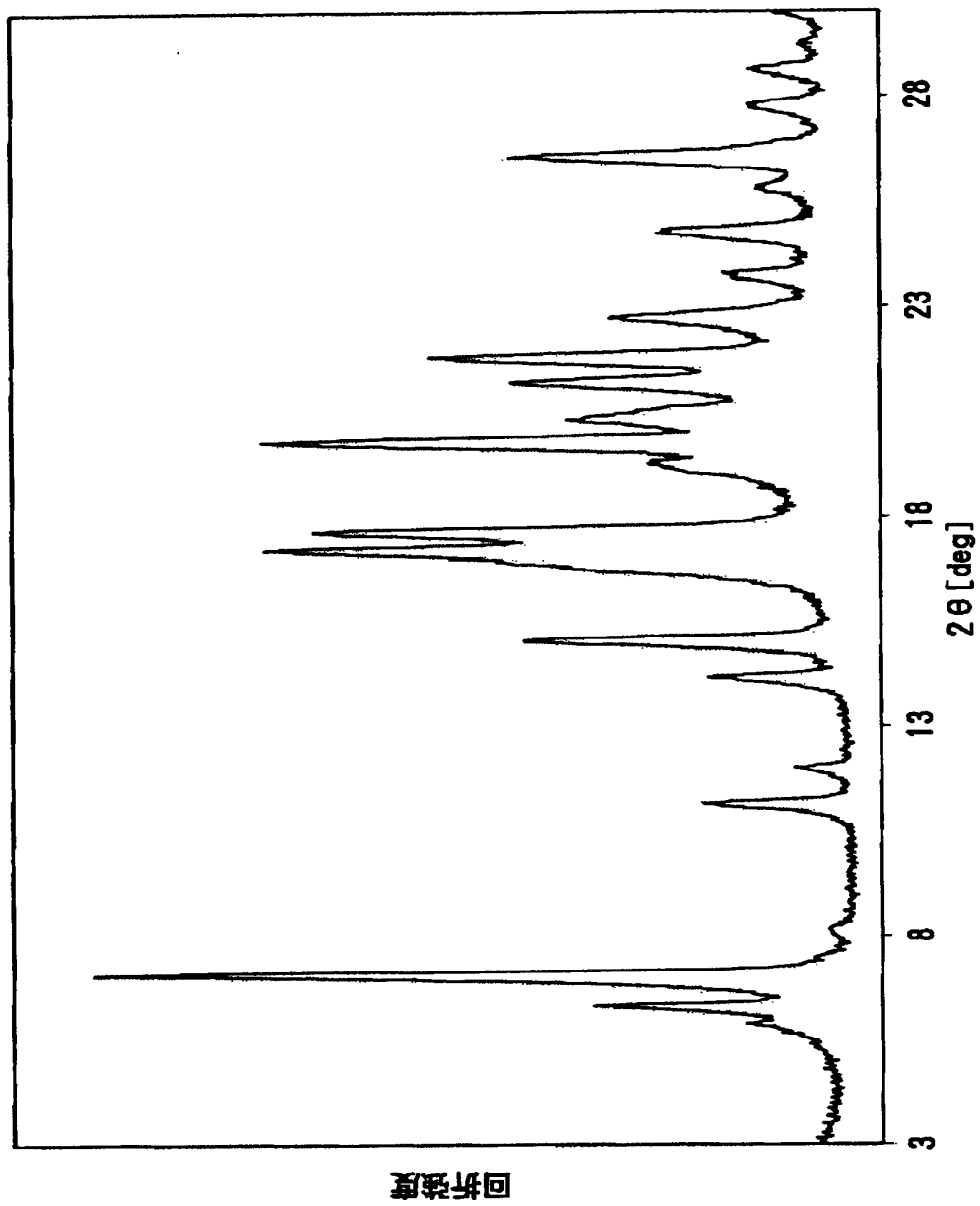
C 型結晶の粉末 X 線回折図である。

【書類名】 図面

【図1】



【図2】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高甘味度甘味料N-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの溶解性の改善。

【解決手段】 例えば、少なくとも6.0°、24.8°、8.2°及び16.5°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示すN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(A型結晶)を水分含量が3重量%未満になるまで乾燥する。このように乾燥処理した結晶は、溶解速度の優れたN-[N-(3,3-ジメチルブチル)-L- α -アスパルチル]-L-フェニルアラニンメチルエステルの新規な結晶(C型結晶)であって、この結晶は粉末X線回折法で測定した場合に、少なくとも7.1°、19.8°、17.3°及び17.7°の回折角度(2 θ 、CuK α 線)において回折X線の特有のピークを示す。C型結晶は、顆粒にすれば溶解性が更に改善される。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】
【識別番号】 000000066
【住所又は居所】 東京都中央区京橋 1 丁目 15 番 1 号
【氏名又は名称】 味の素株式会社
【代理人】 申請人
【識別番号】 100064687
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋 3 丁目 15 番 2 号 高愛ビル 9
階 B 号室 たくみ特許事務所
【氏名又は名称】 霜越 正夫
【選任した代理人】
【識別番号】 100102668
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋 3 丁目 15 番 2 号 高愛ビル 9
階 たくみ特許事務所
【氏名又は名称】 佐伯 憲生

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000066]

1. 変更年月日 1991年 7月 2日
[変更理由] 住所変更
住 所 東京都中央区京橋1丁目15番1号
氏 名 味の素株式会社